PRESENTATIONS ET COMPOSITION : Comprimé sécable (3 couches : jaune, blanche, rose) : Boîtes de 30 et 100 comprimés. ***Par comprimé :*** Clorazépate dipotassique 10,00 mg, Acépromazine 0,75 mg, Acéprométazine 7,5 mg. ***Excipient :*** lactose anhydre, stéarate de magnésium, copolyméthacrylate de potassium, polyvidone, huile de ricin hydrogénée, laque d'érythrosine, carbonate de potassium, talc, oxyde léger de magnésium, chlorure de potassium. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : Insomnie occasionnelle, Insomnie transitoire. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** RESERVE A L'ADULTE. Voie orale. **Dose :** Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée. La posologie habituelle chez l'adulte est de 10 mg par jour. La prise aura lieu immédiatement avant le coucher. **Durée :** Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie (cf. rubrique : Mises en garde et précautions particulières d'emploi). La durée du traitement doit être présentée au patient : - 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (comme par exemple lors d'un voyage), - 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire (comme lors de la survenue d'un événement grave). Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient. Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique : il est recommandé de réduire la posologie, de moitié par exemple. **CONTRE-INDICATIONS : Liées au clorazépate dipotassique :** Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes : hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants, insuffisance respiratoire sévère, syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie), myasthénie. **Liées à l'acépromazine et à l'acéprométazine :** Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes : risque de glaucome par fermeture de l'angle, risque de rétention urinaire liée à des troubles urétro-prostatiques, antécédents d'agranulocytose, hypersensibilité aux phénothiazines, maladie de Parkinson, association aux dopaminergiques (sauf lévodopa) en dehors du patient parkinsonien (cf. rubrique : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **MISES EN GARDE :** En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. En raison de la présence d'huile de ricin, ce médicament peut provoquer des troubles gastriques et/ou une diarrhée. **Liées au clorazépate dipotassique :** ***Tolérance pharmacologique :*** L'effet sédatif ou hypnotique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines. ***Dépendance :*** Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance : durée du traitement, dose, antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique. Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé. Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage. Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité. D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions. Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises. L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance. Des cas d'abus ont également été rapportés. ***Phénomène de rebond :*** Ce syndrome transitoire peut se manifester sous forme d'une exacerbation de l'insomnie qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés. ***Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices :*** Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise. Pour diminuer ces risques, il est conseillé de prendre le médicament immédiatement avant le coucher (cf. rubrique : Posologie et Mode d'administration) et de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de plusieurs heures. ***Troubles du comportement :*** Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire : Peuvent être observés : aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité, idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique, désinhibition avec impulsivité, euphorie, irritabilité, amnésie antérograde, suggestibilité. Ce syndrome peut s 'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de : comportement inhabituel pour le patient, comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient, conduites automatiques avec amnésie post-événementielle. Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement. ***Risque d'accumulation :*** Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (cf. rubrique : Propriétés

pharmacocinétiques). Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament. Une adaptation posologique peut être nécessaire (cf. rubrique : Posologie et mode d'administration). ***Sujet âgé :*** Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population. **Liées à l'acépromazine et à l'acéprométazine :** ***Agranulocytose :*** Tout patient doit être informé que l'apparition d'une fièvre, d'une angine ou d'une autre infection impose d'avertir tout de suite son médecin traitant et de contrôler immédiatement l'hémogramme. En cas de modification franche de ce dernier (hyperleucocytose, granulopénie), l'administration du neuroleptique sera interrompue. ***Syndrome malin :*** En cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs). Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces. Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales. **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI : Liées au clorazépate dipotassique :** La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf. rubrique : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Une insomnie peut révéler un trouble physique ou psychiatrique sous-jacent. La persistance ou l'aggravation de l'insomnie après une période courte de traitement rend nécessaire une réévaluation du diagnostic clinique. ***Durée de traitement :*** Elle doit être clairement énoncée au patient, en fonction du type de l'insomnie (cf. rubrique : Posologie et mode d'administration). ***Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :*** Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire. ***Modalités d'arrêt progressif du traitement :*** Elles doivent être énoncées au patient de façon précise. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'insomnie qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive. Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase. ***Sujet âgé, insuffisant rénal et insuffisant hépatique :*** Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf. rubrique : Mises en garde). ***Insuffisant respiratoire :*** Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs). **Liées à l'acépromazine et l'acéprométazine :** La surveillance (clinique et éventuellement électrique) doit être renforcée chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène. L'acépromazine et l'acéprométazine doivent être utilisées avec prudence : chez le sujet âgé : en raison d'une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux, en cas de constipation chronique (risque d'iléus paralytique), en cas d'hypertrophie prostatique ; chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits ; dans les insuffisances hépatiques et/ou rénales sévères, en raison du risque d'accumulation. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : Interactions communes au clorazépate dipotassique, à l'acépromazine et à l'acéprométazine :** *Association déconseillée :* + **Alcool** : Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques et des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. *Associations à prendre en compte* + **Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; autres neurolestiques ; barbituriques ; anxiolytiques ; autres hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtotapine, trimipramine) ; antihistaminiques H1 sédatifs : antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide ; pizotifène.** Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage. **Interactions communes à l'acépromazine et à l'acéprométazine :** *Associations à prendre en compte* + **Atropine et autres substances atropiniques (antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistamiques H1, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide).** Addition des effets indésirables atropiniques des neuroleptiques, à type de rétention uriniaire, constipation, sécheresse de la bouche. **Intéractions liées à l'acépromazine :** *Association contre-indiquée* + **Dopaminergique, en dehors du patient parkinsonien (sauf lévodopa) : amantadine, apomorphine,**

bromocriptine, caberlogine, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, quinagolide, ropinirol. Antagonisme réciproque du dopaminergique et du neuroleptique. En cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, ne pas traiter par un dopaminergique mais utiliser un anticholinergique. ***Associations déconseillées*** + **Dopaminergique, chez le patient parkinsonien (sauf lévodopa) : amantadine, apomorphine, bromocriptine, caberlogine, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, quinagolide, ropinirol.** Antagonisme réciproque du dopaminergique et du neuroleptique. Chez le patient parkinsonien, le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptique, diminuer progressivement la posologie du dopaminergique jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal du dopaminergique expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques ») + **Lévodopa** Antagonisme réciproque de la lévodopa et du neuroleptique. Chez le parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments. ***Associations faisant l'objet de précaution d'emploi*** + **Sels, oxydes et hydroxydes de magnésium, aluminium et calcium** (topiques gastro-intestinaux) Diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques phénothiaziniques. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des neuroleptiques phénothiaziniques (plus de 2 heures, si possible). ***Associations à prendre en compte*** + **Antihypertenseurs (tous) :** Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majoré (effet additif avec les neuroleptiques). + **Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol)** Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif). **Interaction liée au clorazépate dipotassique :** Les hypnotiques actuellement présents sont soit des benzodiazépines et apparentés (zopiclone, zolpidem), soit des antihistaminiques, soit le butobarbital. Outre une majoration de la sédation lorsqu'ils sont présents avec l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC, il faut prendre en compte également, pour les benzodiazépines et le butobarbital, la possibilité de majoration de l'effet dépresseur respiratoire lorsqu'ils sont associés avec des morphinomimétiques, d'autres benzodiazépines, ou le phénobarbital, et cela notamment chez le sujet âgé. ***Associations à prendre en compte*** + **Buprénorphine** Risque majoré de dépression respiratoire en cas d'association avec les benzodiazépines, pouvant être fatale. Evaluer attentivement le rapport bénéfice/rique de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse et en cas d'allaitement. **Clorazépate dipotassique :** ***Grossesse :*** Dans l'espèce humaine, le risque tératogène, s'il existe, est vraisemblablement très faible. Un effet tératogène a été évoqué, pour certaines benzodiazépines, mais non confirmé à la suite d'études épidémiologiques. Dans ces conditions, il paraît préférable d'éviter la prescription de ces substances au cours du premier trimestre de la grossesse. Il convient d'éviter de prescrire des doses élevées au cours du dernier trimestre de la grossesse car il existe une possibilité de survenue, à la naissance, d'hypotonie et de détresse respiratoire chez le nouveau-né. Après quelques jours à quelques semaines d'âge peut apparaître un syndrome de sevrage. ***Allaitement :*** L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée. **Acépromazine et acéprométazine :** ***Grossesse :*** Chez l'animal, les études expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. Dans l'espèce humaine, le risque tératogène de l'acépromazine et de l'acéprométazine n'est pas évalué. Pour d'autres phénothiazines, les résultats des différentes études épidémiologiques prospectives sont contradictoires en ce qui concerne le risque malformatif. Il n'existe aucune donnée sur le retentissement cérébral foetal des traitements neuroleptiques prescrits tout au long de la grossesse. Chez les nouveaux-nés de mères traitées au long cours par de fortes posologies de neuroleptiques ont été rarement décrits : des signes digestifs liés aux propriétés atropiniques des phénothiazines (distension abdominale...) des syndromes extrapyramidaux. En conséquence, le risque tératogène, s'il existe, semble faible. Il est recommandé de diminuer les posologies des neuroleptiques en fin de grossesse. Il semble justifié d'observer une période de surveillance des fonctions neurologiques et digestives du nouveau-né. ***Allaitement :*** En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, il convient d'éviter d'allaiter. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :** Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence. L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf. rubrique : Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru. **EFFETS INDESIRABLES :** En raison de la présence d'huile de ricin, troubles digestifs (troubles gastriques et/ou diarrhées). **Liés au clorazépate dipotassique :** Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient. ***Effets indésirables neuro-psychiatriques*** (cf. rubrique : Mises en garde et précautions particulières d'emploi) amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose, troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation, dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement, sensations ébrieuses, céphalées, ataxie, confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension, modifications de la libido. ***Effets indésirables cutanés*** éruptions cutanées, prurigineuses ou non. ***Effets indésirables généraux*** hypotonie musculaire, asthénie. ***Effets indésirables oculaires*** diplopie. **Liés à**

l'acépromazine et à l'acéprométazine : Les caractéristiques pharmacologiques de ces deux molécules sont à l'origine d'effets indésirables d'inégale gravité et liés ou non à la dose (cf. rubrique : Propriétés pharmacodynamiques). *Dès les faibles doses :* **Troubles neurovégétatifs :** hypotension orthostatique, effets anticholinergiques à type de sécheresse de bouche, constipation, troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire. ***Troubles neuropsychiques :*** Sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement ; indifférence, réactions anxieuses, variation de l'état thymique. *A doses plus élevées :* Dyskinésies précoces (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus...), cédant aux anxiolytiques ou aux antiparkinsoniens. Syndrome extrapyramidal : akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques – hyperkinéto hypertonique, excito-moteur, - akathisie. Dyskinésies tardives, survenant surtout lors de cures prolongées. Ces dyskinésies tardives surviennent parfois à l'arrêt du neuroleptique et disparaissent lors de sa réintroduction ou à l'augmentation de la posologie. ***Troubles endocriniens et métaboliques :*** impuissance, frigidité, hyperprolactinémie : aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie. Dysrégulation thermique, prise de poids, hyperglycémie, altération de la tolérance au glucose. *Plus rarement, et non dose-dépendants :* ***Troubles cutanés :*** réactions cutanées allergiques, photosensibilisation. ***Troubles hématologiques :*** agranulocytose exceptionnelle : des contrôles réguliers de la formule sanguine sont recommandés ; leucopénie. ***Troubles ophtalmologiques :*** baisse du tonus oculaire, dépôts brunâtres dans le segment antérieur de l'oeil, dus à l'accumulation du produit, en général sans retentissement sur la vision. ***Autres troubles observés :*** positivité des anticorps antinucléaires sans lupus érythémateux clinique, possibilité d'ictère cholestatique, syndrome malin des neuroleptiques (cf. Mises en garde). **SURDOSAGE : Liés au clorazépate dipotassique :** Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool). En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée. Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie. Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès. En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption. Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée. L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines. L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique. **Lies à l'acépromazine et à l'acéprométazine :** Syndrome parkinsonien gravissime, coma. Traitement symptomatique en milieu spécialisé. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : ***Propriétés pharmacodynamiques*** **Liées au clorazépate dipotassique :** HYPNOTIQUES ET SEDATIFS EN ASSOCIATION, BARBITURIQUES EXCLUS Code ATC : N05CX (N : système nerveux central) Le clorazépate appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe : - myorelaxante, - anxiolytique, - sédative, - hypnotique, - anticonvulsivante, - amnésiante. Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore. **Liées à l'acépromazine et à l'acéprométazine :** Acépromazine : Neuroleptique phenothiazinique Acéprométazine : Antihistaminique phenothiazinique Ces deux phénothiazines possèdent des propriétés antihistaminiques H1, à l'origine d'une sédation ici recherchée, ainsi que des propriétés adrénolytiques et anticholinergiques justifiant les précautions d'emploi et les interactions médicamenteuses précédemment décrites. Ces diverses propriétés pharmacologiques expliquent les effets indésirables les plus fréquemment rapportés. L'acépromazine est un neuroleptique possédant des propriétés antidopaminergiques auxquelles sont notamment imputés les effets secondaires suivants : syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie.
Toutefois, ces effets extrapyramidaux sont modérés. ***Propriétés pharmacocinétiques*** **Liées au clorazépate dipotassique :** ***Absorption*** Une grande partie (80 %) du clorazépate est rapidement décarboxylée dans l'estomac pour donner du desméthyldiazépam, dont la concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 heure environ. ***Distribution*** Le volume de distribution du desméthyldiazépam est de l'ordre de 1l/kg. La liaison aux protéines est importante, supérieure à 97 %. Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance. Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel. ***Métabolisme et élimination*** Le métabolite principal du clorazépate est le desméthyldiazépam, également actif, dont la demi-vie est plus importante que celle de la molécule-mère (entre 30 et 150 heures). L'hydroxylation de cette molécule donne naissance à un autre métabolite actif, l'oxazépam. L'inactivation se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines. ***Populations à risque*** *sujet âgé :* le métabolisme hépatique diminue et donc la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de

la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses. *Insuffisant hépatique : on* note une augmentation de la demi-vie, avec baisse de la clairance plasmatique totale.
Liées à l'acépromazine et à l'acéprométazine : La résorption est rapide et le volume de distribution important. Le métabolisme est également important. L'élimination se fait principalement par le rein, notamment sous forme de métabolites sulfo- et glucuroconjugués. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES** : Sans objet. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : ***Incompatibilités. Durée de conservation*** 30 mois. ***Précautions particulières de conservation*** Reboucher soigneusement le flacon après utilisation. ***Nature et contenance du récipient*** - boîte de 30 comprimés : flacon en polypropylène- boîte de 100 comprimés : film thermosoudé (papier, aluminium, polyéthylène). ***Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation.*** **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : 315 072.8 : boîte de 30 comprimés 553 651.5 : boîte de 100 comprimés **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 4 semaines. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Laboratoires MENARINI France S.A. 1/7, rue du Jura Zone Silic – Rungis 91320 WISSOUS **DATE D'APPROBATION/REVISION** : JANVIER 2005.